

(2,000円)

特 許 費 (ハ)

昭和57年10月24日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称
ピリジン誘導体の製造法

2. 発明者
オオサカシロシスミヨシユギトチヨウ
大阪府大阪市東住吉区堀里1の102
マエダ リョウソウ
前田 量三 (ほか1名)

3. 特許出願人 郵便番号 541
オオサカシロシスミヨシユギトチヨウ
大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地
シノノ オサキヤ
(172) 堀野義興株式会社
代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人 郵便番号 553
大阪府福島区黄洲上2丁目4番地
堀野義興株式会社特許部(電話06-458-5861)
弁理士(6703) 岩 崎 光 隆

5. 添付書類の目録

1) 明 細 書 / 通

2) 要 任 状 / 通

3) 願 書 副 本 / 通

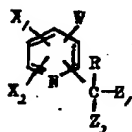
50 001570

明 細 書

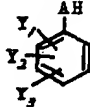
1. 発明の名称
ピリジン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

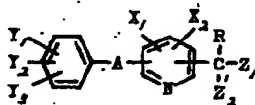
一般式(I)で示される化合物またはそのB
オキシドに一般式(II)で示される化合物を反応
させ、さらに必要に応じて加水分解および/または
脱炭酸反応に付して一般式(III)で示される化
合物またはそのB-オキシドを得ることを特徴と
するピリジン誘導体の製造法。



(I)



(II)



(III)

(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Bは水素

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 51-80862

② 公開日 昭51.(1976) 7.15

③ 特願昭 50-1570

④ 出願日 昭49.(1974) 2.24

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号 5847 44
7506 44 5847 44
5847 44
5847 44

⑤ 日本分類

16 E431
J0 9/33.31
J0 H22
J0 H24
J0 H111.f

⑥ Int.Cl²

C07D213/624
A61K 31/44

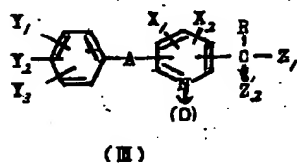
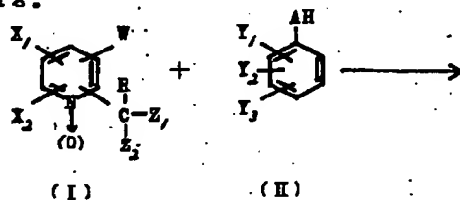
またはアルキル基を表わし、Wはハロゲンまたは
2位もしくは4位のニトロ基を表わし、X₁および
X₂はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合
して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Y₁
Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコ
キシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ
基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、
水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基または
ハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基が結
合して脂環または芳香環を形成してもよく、Z₁お
よびZ₂はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カル
ボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わし、
Z₃は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキ
シ基またはカルボン酸エステル基を表わす。)

3. 発明の詳細な説明

本発明はピリジン誘導体の製造法に関し、その
目的は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および
鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中間体と
して有用なピリジン誘導体を 得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンピ

リジン誘導体またはそのW-オキシドにフェノール類またはチオフェノール類を反応させて、さらに必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付してフェノキシリジン誘導体またはチオフェニルリジン誘導体あるいはそれらのW-オキシドを得る点にあり、下記的一般式によつて示される。



(式中、Aは酸素または硫黄を、Rは水素またはアルキル基を、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位のニトロ基を表わし、Xおよび

がニトロ基で置換されているリジン誘導体またはそのW-オキシドに、フェノール類またはチオフェノール類(II)を反応させて、得られた化合物を必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付し、一般式(III)で表わされるリジン誘導体を得る方法を提供するものである。

本発明方法の原料化合物の一つであるリジン誘導体またはそのW-オキシド(I)は上記したようなマロン酸基をリジン環の任意の位置に有し、さらにハロゲンまたはニトロ基で置換されているが、その上に同一または相異なる1~2個のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)で置換されていてもよいし、リジン環がベンゼン環のような芳香環またはシクロペンタン環もしくはシクロヘキサン環のような脂環と結合していてもよい。反応させるフェノール類またはチオフェノール類(II)はアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基など)、カル

X₂はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Y₁、Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基が結合して脂環または芳香環を形成してもよく、Z₁およびZ₂はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わし、Z₃は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わす。)

すなわち、本発明は一般式(I)で示されるように、その一方もしくは両方のカルボキシ基がシアノ基もしくはカルバモイル基で置換えられたまたはエステル化されていてもよいマロン酸基またはそのマロン酸のα位がアルキル基で置換されていてもよいマロン酸基を有し、かつその任意の位置がハロゲン(例えば、臭素、塩素、 fluorine など)で置換されているかまたはその2位もしくは4位

バモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ基など)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリアルアシルアミノ基など)およびハロゲン(例えば、塩素、臭素、 fluorine など)から選ばれる同一または相異なる1~3個の置換基を有していてもよい。またベンゼン等の芳香環または、シクロヘキサン、シクロペンタンなどの脂環を縮合環として有していてもよい。

本発明方法は塩基性物質(例えば、水酸化アルカリ、~~水酸化ナトリウム~~、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど)の存在下あるいは不存在下にリジン誘導体またはそのW-オキシド(I)にフェニル化合物(II)を結合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒(例えば、リジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノール

ールなど)中、室温ないし溶媒の沸点程度の温度において実施される。なお、フェノール類を反応に供する場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を用い反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物を用いる場合には反応溶媒とかなえさせることも可能である。

上記反応工程により得られたフェノキシピリジン誘導体、フェニルチオピリジン誘導体あるいはそのエーオキシドはさらに必要に応じて加水分解反応および/または脱炭酸反応に付される。

ここで行われる加水分解反応はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲すればよく、水またはその他の含水溶媒中で、酸(例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など)またはアルカリ(例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど)を用いて室温または加熱下に行われる。

脱炭酸反応はマロン酸基の一方のカルボキシ基の脱離を所望する場合に実施される。場合によつ

例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのエーオキシド(I)ならびにその塩類は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬、塗布薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用しうる。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

ジエチル[2-メチル-2-(6-ニトロ-3-ピリジル)]マロネート2.2g、4-イソプロピルフェノール1.2gおよび炭酸カリウム粉末1.6gをジメチルホルムアミドに懸濁し、かきまぜながら130℃で6時間反応させる。溶媒を留去後残渣に氷水を加えベンゼンで抽出する。抽出液を

特開 第51-80882(3)では、上記加水分解処理に際して脱炭酸反応が同時に進行し、改めて脱炭酸処理をする必要がない場合もあるが、加熱などの常套手段によりカルボキシ基/側の脱離が容易に行なわれる。

なお、原料化合物としてエーオキシドを用いるがエーオキシドを目的化合物としない場合は各工程の前後で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよく、また逆にエーオキシドを所望する場合は適宜酸化反応に付せばよい。またベンゼン環上あるいはピリジン環上の置換基が縮合反応、加水分解および脱炭酸処理により影響を受ける場合は処理前における保護基の導入あるいは処理後の再修飾など通常の化学反応で用いられる方法により所望する目的物を得ることができる。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのエーオキシドがカルボキシ基を有する場合は、さらに分離、精製または製剤化などの種々の目的に応じて、これを適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土金属塩(

10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後乾燥し溶媒を留去する。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し30%ベンゼン/ヘキサン、60%ベンゼン/ヘキサン、67%ベンゼン/ヘキサンおよび20%エーテル/ベンゼンよりジエチル[2-メチル-2-(6-(4-イソプロピルフェニルオキシ)-3-ピリジル)]マロネート1.85gを得る(収率63%)。bp₂₅ 145-165℃。

本品を20%水酸化カリウム水溶液90mlとエタノール90mlの混液に溶解し室温で30分間放置する。エーテルを留去後残渣に少量の水を加えエーテルで洗浄する。活性炭で処理後塩酸で中和し、エーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去し2-メチル-2-(6-(4-イソプロピルフェニルオキシ)-3-ピリジル)マロン酸1.4gを得る。本品を80℃水浴上で30分間加熱後希炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解しエーテルで洗浄する。塩酸で中和し抽出後エーテルで抽出し抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去

すると油状物 10.8g が得られる。シクロヘキサン/ヘキサンより結晶化し、さらにエーテル/ヘキサンより再結晶すると mp 77~78°C の結晶として 2- α -(6- α -イソブチルフェニルオキシ)-3- α -ピリジル)プロピオン酸 2.8g が得られる。

実施例 2

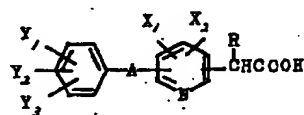
ジエチル(2-メチル-2-(6-クロロ-3-ピリジル)マロネート 5.7g、フェノール 20.2g、炭酸カリウム粉末 4.5g および酸化第二銅の 7/1 をピリジン 40 ml に懸濁し、かきまぜながら 160°C で 16 時間反応させる。冷却後、濾過し、残渣をベンゼンで洗浄し、濾液およびベンゼン洗液を合し、溶媒を留去する。残渣にベンゼンを加え、10% 水酸化ナトリウム水溶液、水、10% 希塩酸および水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトに付しベンゼンで溶出、溶媒を留去するとジエチル(2-メチル-2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)マロネート 5.5g を油状物として得る。本品を以下実施例 1 と同様に処理すると 2-(6-フェノ

特開 昭51-80862(4)

キシ-3-ピリジル)プロピオン酸の油状 3.7g を得る。ヘキサン/エーテルより結晶化および再結晶をすると mp 72~74°C を示す。

実施例 3-7g

実施例 1 または 2 と同様にして下記の化合物を得る。なお、 Y_1 , Y_2 および Y_3 の例えば H - Cl とはベンゼン環の 4 位をクロロ基が置換していることを表わし、同様に X_1 および X_2 欄ではピリジン環上の置換基を表わす。-A- 欄においては例えば 2-O はピリジン環の 2 位がエーテル結合をしていることを表わす。融点の欄においては例えば $Ca2H_2O$ はカルシウム塩 2 水和物を表わす。



(以下余白)

実施例	Y_1	Y_2	Y_3	A	X_1	X_2	融点 (°C)	融点 (°C)
1	H	H	H	2-O	H	H	72-73	
2	H	H	H	2-O	H	H	73-74	
3	H	H	H	2-O	H	H	75-76	
4	H	H	H	2-O	H	H	76-77	
5	H	H	H	2-O	H	H	77-78	
6	H	H	H	2-O	H	H	78-79	
7	H	H	H	2-O	H	H	79-80	
8	H	H	H	2-O	H	H	80-81	
9	H	H	H	2-O	H	H	81-82	
10	H	H	H	2-O	H	H	82-83	
11	H	H	H	2-O	H	H	83-84	
12	H	H	H	2-O	H	H	84-85	
13	H	H	H	2-O	H	H	85-86	
14	H	H	H	2-O	H	H	86-87	
15	H	H	H	2-O	H	H	87-88	
16	H	H	H	2-O	H	H	88-89	
17	H	H	H	2-O	H	H	89-90	
18	H	H	H	2-O	H	H	90-91	
19	H	H	H	2-O	H	H	91-92	
20	H	H	H	2-O	H	H	92-93	
21	H	H	H	2-O	H	H	93-94	
22	H	H	H	2-O	H	H	94-95	
23	H	H	H	2-O	H	H	95-96	
24	H	H	H	2-O	H	H	96-97	
25	H	H	H	2-O	H	H	97-98	
26	H	H	H	2-O	H	H	98-99	
27	H	H	H	2-O	H	H	99-100	
28	H	H	H	2-O	H	H	100-101	
29	H	H	H	2-O	H	H	101-102	
30	H	H	H	2-O	H	H	102-103	
31	H	H	H	2-O	H	H	103-104	
32	H	H	H	2-O	H	H	104-105	
33	H	H	H	2-O	H	H	105-106	
34	H	H	H	2-O	H	H	106-107	
35	H	H	H	2-O	H	H	107-108	
36	H	H	H	2-O	H	H	108-109	
37	H	H	H	2-O	H	H	109-110	
38	H	H	H	2-O	H	H	110-111	
39	H	H	H	2-O	H	H	111-112	
40	H	H	H	2-O	H	H	112-113	
41	H	H	H	2-O	H	H	113-114	
42	H	H	H	2-O	H	H	114-115	
43	H	H	H	2-O	H	H	115-116	
44	H	H	H	2-O	H	H	116-117	
45	H	H	H	2-O	H	H	117-118	
46	H	H	H	2-O	H	H	118-119	
47	H	H	H	2-O	H	H	119-120	
48	H	H	H	2-O	H	H	120-121	
49	H	H	H	2-O	H	H	121-122	
50	H	H	H	2-O	H	H	122-123	
51	H	H	H	2-O	H	H	123-124	
52	H	H	H	2-O	H	H	124-125	
53	H	H	H	2-O	H	H	125-126	
54	H	H	H	2-O	H	H	126-127	
55	H	H	H	2-O	H	H	127-128	
56	H	H	H	2-O	H	H	128-129	
57	H	H	H	2-O	H	H	129-130	
58	H	H	H	2-O	H	H	130-131	
59	H	H	H	2-O	H	H	131-132	
60	H	H	H	2-O	H	H	132-133	
61	H	H	H	2-O	H	H	133-134	
62	H	H	H	2-O	H	H	134-135	
63	H	H	H	2-O	H	H	135-136	
64	H	H	H	2-O	H	H	136-137	
65	H	H	H	2-O	H	H	137-138	
66	H	H	H	2-O	H	H	138-139	
67	H	H	H	2-O	H	H	139-140	
68	H	H	H	2-O	H	H	140-141	
69	H	H	H	2-O	H	H	141-142	
70	H	H	H	2-O	H	H	142-143	
71	H	H	H	2-O	H	H	143-144	
72	H	H	H	2-O	H	H	144-145	

77	0	C	H	H	2	O	H	H	0	H	152-153
78	0	C	H	H	2	O	H	H	3	No	150-151
79	0	C	H	H	2	O	H	H	0	No	119-120
80	0	C	H	H	2	O	H	H	0	St	92-93
81	0	C	H	H	2	O	H	H	0	No	At 60-61
82	3	No	H	H	6	O	H	H	3	No	63-67
83	3	No	H	H	6	O	H	H	3	No	21-22
84	0	No	H	H	6	O	H	H	3	No	98-99
85	3	No	H	H	6	O	H	H	3	No	693-703
86	0	No	H	H	6	O	H	H	3	No	On H, 0 199
87	0	C	H	H	6	O	H	H	3	No	120-121
88	0	C	H	H	6	O	H	H	3	No	On H, 303
89	0	C	H	H	6	O	H	H	3	No	On H, 103
90	0	C	H	H	6	O	H	H	3	No	119-120
91	3	C	H	H	6	O	H	H	3	No	96-97
92	3	C	H	H	6	O	H	H	3	No	106-107
93	0	C	H	H	6	O	H	H	3	No	On H, 80-810
94	0	C	H	H	6	O	H	H	3	H	116-117
95	0	C	H	H	6	O	H	H	3	No	118-119
96	0	C	H	H	6	O	H	H	3	St	At 226
97	0	C	H	H	6	O	H	H	3	No	On H, 130
98	3	No	3	No	3	O	H	H	0	No	86-870
99	3	No	0	No	3	O	H	H	0	No	123-124
100	3	No	3	No	3	O	H	H	0	No	102-104
101	3	No	3	No	3	O	H	H	0	No	122-124
102	3	No	3	No	4	O	H	H	3	H	120-121
103	3	No	3	No	4	O	H	H	3	No	115-116
104	3	No	0	No	4	O	H	H	3	No	On H, 294
105	3	No	3	No	4	O	H	H	3	No	On H, 1914
106	3	No	0	No	4	O	H	H	3	No	On H, 2626
107	3	No	0	No	4	O	H	H	3	No	70-71
108	3	No	3	No	4	O	H	H	3	No	120-121
109	3	No	0	No	4	O	H	H	3	No	122-123
110	3	No	0	No	4	O	H	H	3	No	On H, 63-644
111	3	No	0	No	4	O	H	H	3	No	On H, 1694
112	3	No	0	No	4	O	H	H	3	No	121-122

特開 昭51-80862(5)

△前記以外の発明者

キシラゲン ヒガノオカチヨウ
大阪府岸和田市東ヶ丘町808の53
ヒロ セ カフ
広 瀬 勝 己

73	34-ベンゾ	H	6-0	H	H	3	Me	1205~1215
74	2-Me	3-Me	5-Me	2-0	H	4	Me	125~126d
75	3-Me	4-Me	5-Me	2-0	H	4	Me	126~127d
76	2-Me	3-Me	5-Me	6-0	H	3	Me	128~129
77	2-Me	4-Me	5-Me	6-0	H	3	Me	113~114
78	2-Me	4-Me	6-Me	6-0	H	3	Me	135~136
79	3-Me	4-Me	5-Me	6-0	H	3	Me	155~156

上記表中で用いられる符号は下記の意味を表わす。

Me:メチル基 Met:メトキシ基 Et:エチル基
Ac:アセチル基 Ant:アニリノ基 d:分解点
Ca:カルシウム塩 Al:アルミニウム複合体

AN-
[2] NH-
C-NH

手続補正書

（意見書に代えて）

昭和51年3月15日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 昭和50年特許願第 1570 号

2. 発明の名称

ポリジン誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 堀野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人

住所 大阪市福島区鶯洲5丁目1番4号 住所表示変更届出済

堀野義製薬株式会社 特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩 崎 光 雄

5. 拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日(発送日)

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

△補正の内容

(1) 明細書1/1頁5行目と6行目の間に次の文を挿入する。

「該化合物のカルシウム塩/水和物は η /46~
/48℃を示す。」

(2) 明細書1/2頁4行目の「実施例3-79」を
「実施例3-85」に訂正する。

(3) 明細書1/5頁の表に実施例79に就いて、第
4頁に示す「実施例80~85」を挿入する。

(4) 明細書1/5頁下から5行目と4行目の間に、
「Pr:プロピル基 Be:ブチル基」を挿入する。

(5) 明細書1/5頁下から3行目と2行目の間に、
下記の文を挿入する。

「実施例8-87

実施例/または2と同様に反応処理し下記の化
合物を得る。

2-(2-フェノキシ-4-ピリジル)プロピ
オン酸N-オキシド η /100~101℃(分解)。

2-(6-(4-クロロフェノキシ)-3-ピ
リドル)プロピオン酸N-オキレド、 $\eta/36\sim$
 182°C 。

(以下余白)

20	4-1-P ₁	H H	6-0	H H	3	M ₀	89~91
21	4-P ₁	H H	6-0	H H	3	M ₀	82-83, C ₂ H ₅ / 40~50
22	4-1-B ₁	H H	6-0	H H	3	M ₀	112~113
23	4-2-B ₁	H H	6-0	H H	3	M ₀	69~71
24	4-B ₁	H H	6-0	H H	3	M ₀	C ₂ H ₅ O / 40~42
25	2-1-B ₁	H H	6-0	H H	3	M ₀	C ₂ H ₅ O / 4~19(4)

上